

中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤的网状 Meta 分析

王 晨¹, 汪 娟¹, 杨凤娜², 魏志玲², 王 芳^{3*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学, 甘肃 兰州 730000

3. 兰州大学第二医院 生殖医学科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 运用网状 Meta 分析评价不同中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 Scopus、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和中国知网 (CNKI) 数据库中中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤的所有随机对照试验, 检索期限为各数据库建库至 2022 年 3 月。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 使用 ADDIS 1.16.8 软件进行网状 Meta 分析及排序图的绘制, 运用 Stata14.0 软件绘制漏斗图。**结果** 最终纳入 43 篇文献, 共计 4354 例。涉及宫瘤宁胶囊、宫瘤消胶囊、宫瘤清胶囊、桂枝茯苓丸 (胶囊)、血府逐瘀胶囊 (口服液)、丹鳖胶囊和小金丸 (胶囊) 7 种中成药。网状 Meta 分析结果显示, 在临床总有效率、缩小子宫肌瘤体积、提高雌二醇水平方面: 血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮效果最佳; 在缩小子宫体积方面: 桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮效果最佳; 在提高卵泡刺激素水平方面: 丹鳖胶囊 + 米非司酮效果最佳; 在提高促黄体生成素、孕酮水平方面: 宫瘤宁胶囊 + 米非司酮效果最佳。用药期间血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮的不良反应最少。**结论** 7 种中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤皆具有很好的临床疗效, 以血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮效果最好。不同的患者可根据不同需要选择用药, 但因为研究数量和样本量过少, 因此仍需要大样本量的研究加以证实。

关键词: 中成药; 米非司酮; 子宫肌瘤; 网状 Meta 分析; 宫瘤宁胶囊; 宫瘤消胶囊; 宫瘤清胶囊; 桂枝茯苓丸 (胶囊); 血府逐瘀胶囊 (口服液); 丹鳖胶囊; 小金丸 (胶囊)

中图分类号: R285.4

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)21-6820-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.020

Network Meta-analysis of Chinese patent medicine combined with mifepristone in treatment of uterine fibroid

WANG Chen¹, WANG Juan¹, YANG Feng-na², WEI Zhi-ling², WANG Fang³

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

3. Department of Reproductive Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different Chinese patent medicines combined with mifepristone in treatment of uterine fibroid by network Meta-analysis. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of Chinese patent medicine combined with mifepristone in the treatment of uterine fibroid were searched by computer from Scopus, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Wanfang, VIP, China Biology Medicine Disc (CBM) and China National Knowledge Internet (CNKI) databases. The retrieval period was from the establishment of each database to March 2022. After two evaluators independently screened the literature, extracted the data and evaluated the risk of bias in the included study, network Meta-analysis and ranking diagram were performed by ADDIS 1.16.8 software, and used stata14.0 software to draw the funnel plot. **Results** A total of 43 studies with 4354 cases were included in the study. It involved seven kinds of Chinese patent medicines, including Gongliuning Capsules (宫瘤宁胶囊), Gongliuxiao Capsules (宫瘤消胶囊), Gongliuqing Capsules (宫瘤清胶囊), Guizhi Fuling Pills (Capsules) [桂枝茯苓丸

收稿日期: 2022-07-10

基金项目: 兰州大学中国反复妊娠丢失临床诊断标准的建立多中心研究项目 (071100132); 兰州大学第二医院项目中国反复妊娠丢失的真实世界研究 (YJS-BD-19)

作者简介: 王 晨, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治妇科疾病。Tel: 13669301590 E-mail: 1021611971@qq.com

*通信作者: 王 芳 Tel: 13919302888 E-mail: cry_fwang@lzu.edu.cn

(胶囊)], Xuefu Zhuyu Capsules (Oral Liquids) [血府逐瘀胶囊 (口服液)], Danbie Capsules (丹鳖胶囊) and Xiaojin Pills (Capsules) [小金丸 (胶囊)]. The results of network Meta-analysis showed that in terms of total clinical effective rate, reducing uterine fibroid volume and improving estradiol level: Xuefu Zhuyu Capsules (Oral Liquids) + mifepristone had the best effect; In terms of reducing the size of the uterus: Guizhi Fuling Pills (Capsules) + mifepristone had the best effect; In terms of increasing the level of follicle stimulating hormone: Danbie Capsules + mifepristone had the best effect; In terms of increasing the levels of luteinizing hormone and progesterone: Gongliuning Capsules + mifepristone had the best effect. The adverse reactions of Xuefu Zhuyu Capsules (Oral Liquids) + mifepristone were the least during medication. **Conclusion** Seven Chinese patent medicines combined with mifepristone has good clinical efficacy in treatment of uterine fibroid, among which the best results were obtained with Xuefu Zhuyu Capsules (Oral Liquids) + mifepristone. Different patients can choose different medications according to different needs, but the number of studies and sample size were too small, large sample size studies were still needed to confirm.

Key words: Chinese patent medicine; mifepristone; uterine fibroid; network Meta-analysis; Gongliuning Capsules; Gongliuxiao Capsules; Gongliuqing Capsules; Guizhi Fuling Pills (Capsules); Xuefu Zhuyu Capsules (Oral Liquids); Danbie Capsules; Xiaojin Pills (Capsules)

子宫肌瘤 (uterine fibroid) 存在于 75% 的妇女中, 并可导致严重的并发症, 同时也是子宫切除术的主要原因, 虽然其在组织学和生物学上是良性的, 但具有恶性发展的能力^[1], 因此, 子宫肌瘤的治疗就显得格外重要。目前治疗子宫肌瘤主要采取两种方法: 一是药物治疗, 二是手术治疗 (包括传统手术治疗、子宫动脉栓塞术和高强度聚焦超声)^[2]。药物治疗中中医药治疗占据着一定的地位, 市场上现有宫瘤宁胶囊、宫瘤消胶囊、宫瘤清胶囊、桂枝茯苓丸 (胶囊)、血府逐瘀胶囊 (口服液)、丹鳖胶囊和小金丸 (胶囊) 等中成药, 子宫肌瘤是激素依赖性肿瘤, 化学药多采用米非司酮治疗。目前, 中西医结合的药物疗法较为常见, 但因种类繁多, 哪种更安全、有效尚未清楚, 故本研究运用网状 Meta 分析对中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效和安全性进行评估。

1 材料和方法

本研究已在 PROSPERO 网站注册, 注册号: CRD42022348898。

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 语言类型为中文或者英文的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 年龄 20~55 岁, 临床诊断为子宫肌瘤的患者, 诊断标准参照 2017 年《子宫肌瘤诊治的中国专家共识》^[3], 依据症状、体征联合影像学方法进行确诊, 影像学方法包括超声检测或核磁共振成像检查。

1.1.3 干预措施 对照组的干预措施为单独服用米非司酮, 试验组为米非司酮联合中成药, 中成药及米非司酮具体服药方法及服药周期不限。

1.1.4 结局指标 ①临床总有效率; ②子宫肌瘤体积; ③子宫体积; ④卵泡刺激素水平; ⑤促黄体生成素水平; ⑥雌二醇水平; ⑦孕酮水平; ⑧用药期间的不良反应。

1.2 排除标准

①文献类型为综述、Meta 分析、论著、会议; ②干预措施为非药物或者试验组中包含 3 种干预措施; ③动物实验, 研究原始数据无法提取或重复发表的文献; ④研究未经医学伦理委员会审批; ⑤结局指标不包括“1.1.4”中的 3 项。

1.3 文献检索策略

计算机检索 Scopus、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和中国知网 (CNKI) 数据库, 搜索中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤的所有 RCTs, 检索期限为各数据库建库至 2022 年 3 月。检索词采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索。中文检索词包括子宫肌瘤、米非司酮、胶囊、丸、散和口服液; 英文检索词包括 leiomyomas、fibroid uterus、uterine fibroma、uterine fibroid、leiomyoma、uterine、mifepristone、mifegyne、mifegyne、mifeprex、ZK-98296、R-38486、RU-486、RU-38486、traditional Chinese medicine、Chinese herbal drugs 等。

1.4 文献筛选与数据提取

2 名研究员分别根据纳入和排除标准筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧, 通过第 3 方协商解决。文献筛选时先去重, 后逐步通过筛选题目、摘要, 最后通读全文获取文献。数据提取的主要内容包括①研究的基本信息: 第一作者、发表年

份; ②研究的基本内容: 样本量 (分为试验组和对照组)、患者的基线数据、干预措施的实施方式; ③研究的结局指标、测量方式和数据。

1.5 纳入文献的偏倚风险评价

由 2 名研究员分别按照 Cochrane 评价手册中的偏倚风险评估工具对筛选所获的 RCTs 进行偏倚风险评价, 并交叉核对, 分歧之处通过第 3 方协商处理。

1.6 统计分析

通过 ADDIS 1.16.8 软件对筛选所得 RCTs 进行网状 Meta 分析, 并绘制网络关系图和结果等级排序图。二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR), 连续型变量采用均数差 (mean difference, MD), 区间估计均采用 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。应用节点分析模型 (node-split model, NM) 进行非一致性检验, 若差异无统计学意义 ($P >$

0.05), 则采用一致性模型 (consistency model, CM) 进行网状 Meta 分析; 若差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 则采用非一致性模型 (inconsistency model, IM) 进行分析, 并分析其原因。用潜在标尺缩减参数 (potential scale reduced factor, PSRF) 反映收敛性, 当其接近或等于 1 说明收敛性良好, 一致性模型结论可信度高^[4]。结果等级排序图用来预测各干预措施疗效的优劣。

2 结果

2.1 文献检索

使用 EndNote X9 软件对文献进行管理。根据文献检索策略初步筛选文献 2816 篇, 剔除重复后获得文献 1012 篇, 随后阅读题目和摘要后获得文献 445 篇, 最后阅读全文后共纳入定性和定量文献 43 篇, 文献筛选流程见图 1。

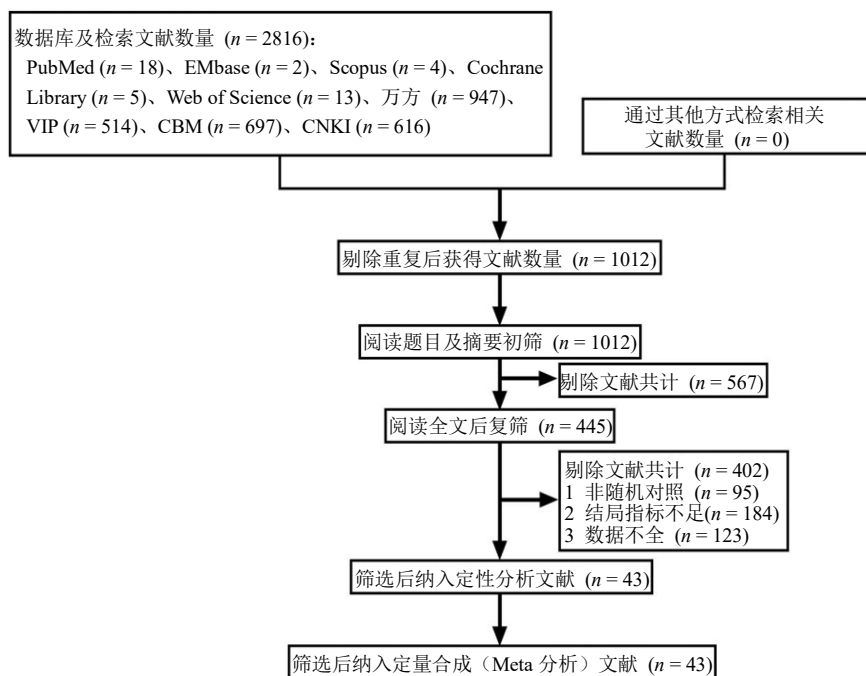


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入文献基本特征

本研究纳入 43 项研究^[5-47], 共计 4354 例患者, 其中试验组 2182 例, 对照组 2172 例。干预措施包括宫瘤宁胶囊+米非司酮、宫瘤消胶囊+米非司酮、宫瘤清胶囊+米非司酮、桂枝茯苓丸 (胶囊)+米非司酮、血府逐瘀胶囊 (口服液)+米非司酮、丹鳖胶囊+米非司酮、小金丸 (胶囊)+米非司酮和单用米非司酮。具体见表 1。

2.3 纳入文献质量评价

本研究纳入的文献中, 说明具体随机方法的文献共有 24 篇, 其中使用随机数字表法的文献共 22 篇^[5,9-12,15,19,20,22,23,25,26,28,30-32,41-43,45-47], 评为低风险; 1 篇^[34]使用抽签法; 1 篇^[35]根据入院顺序进行分组, 评为“高风险”。19 篇^[6-8,13,14,16-18,21,24,27,29,33,36-40,44]文献只将分组方式描述为随机, 并未详细说明具体方式, 评为“不清楚”。纳入文献均未说明分配隐藏和

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入文献 第一作者和年份	n/例 试验组/对照组	年龄/岁		干预措施		治疗前肌瘤体积/cm ³		结局
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
陈绵 2020 ^[5]	40/40	35.92±6.10	35.60±6.32	MF+DB	MF	5.13±0.98	5.09±1.00	①②③
陈秀洁 2008 ^[6]	68/68	—	—	MF+GZFL	MF	7.87±1.85	8.46±1.14	①②④⑤⑥⑦⑧
陈燕娥 2016 ^[7]	61/61	36.19±6.08	37.24±6.59	MF+GZFL	MF	90.52±14.25	93.65±15.37	①②③④⑤⑥⑧
陈志鹏 2018 ^[8]	50/50	46.70±6.80	46.50±7.20	MF+DB	MF	61.27±14.36	60.73±13.27	①②③⑧
崔宏玉 2015 ^[9]	110/110	43.6±1.1	45.1±1.5	MF+GZFL	MF	14.7±2.1	14.6±1.9	①②⑧
崔毅 2013 ^[10]	34/34	35.1±6.5	34.7±6.4	MF+DB	MF	5.49±0.84	5.41±0.95	①②④⑤⑥⑦
代小燕 2018 ^[11]	60/60	37.94±5.46	38.35±5.82	MF+GZFL	MF	93.48±14.55	91.57±13.26	①②③⑧
冯鑫 2017 ^[12]	40/40	38.7±6.3	37.3±5.8	MF+GLX	MF	63.02±7.94	62.71±7.80	①②③④⑤⑥⑦⑧
贺晶 2018 ^[13]	45/45	34.57±9.34	34.67±9.41	MF+GZFL	MF	63.24±21.04	63.15±20.20	①②③⑧
靳丽洁 2015 ^[14]	25/25	29.6±3.4	—	MF+GLQ	MF	16.13±3.16	16.12±3.21	①②⑧
雷雨 2018 ^[15]	44/44	36.2±2.7	36.0±3.0	MF+GLX	MF	65±18	63±20	①②③⑧
李俊霞 2018 ^[16]	40/40	39.4±5.2	38.7±5.6	MF+GLX	MF	62.58±7.27	63.14±7.46	①②③
李晓岚 2017 ^[17]	30/30	38.2±2.9	38.3±2.8	MF+GLX	MF	63.5±9.2	63.8±8.9	①②⑧
梁琪琳 2021 ^[18]	44/44	39.20±4.07	38.98±4.33	MF+GZFL	MF	28.13±4.79	27.96±4.76	①②④⑥⑦
林启强 2017 ^[19]	80/80	27.31±2.08	28.68±2.10	MF+GLQ	MF	16.14±3.17	16.15±3.2	①②⑧
刘丽萍 2016 ^[20]	50/50	33.7±1.6	33.4±1.5	MF+GLX	MF	—	—	④⑤⑥⑦
刘玲瑛 2010 ^[21]	50/50	34.7±9.8	—	MF+GLQ	MF	16.12±3.11	15.91±3.42	①②⑧
刘晓庆 2020 ^[22]	40/40	41.23±4.48	41.19±4.44	MF+XFZY	MF	58.23±5.47	58.31±5.52	①②③④⑥⑦
楼青青 2018 ^[23]	47/47	39.48±3.46	38.97±3.71	MF+GLN	MF	12.78±1.24	12.95±1.39	①②③
芦艳丽 2015 ^[24]	43/42	43.5±3.6	39.9±6.2	MF+GZFL	MF	58.97±15.66	60.15±16.43	①②③
马晶晶 2017 ^[25]	40/40	35±7	35±6	MF+GZFL	MF	—	—	①②⑧
马玲璇 2015 ^[26]	50/50	35.3±4.6	35.6±4.8	MF+GLX	MF	62.92±19.58	63.76±18.65	①②③
马晓丽 2016 ^[27]	54/54	40.2±6.8	40.9±6.7	MF+GZFL	MF	12.99±5.79	12.92±5.58	①②③⑧
麦小琴 2016 ^[28]	55/55	40.5±5.5	40.8±5.8	MF+GLX	MF	62.54±18.65	63.45±18.52	①②③⑧
毛小刚 2012 ^[29]	33/33	43.6±4.8	—	MF+GZFL	MF	—	—	①②⑧
潘艳芳 2012 ^[30]	32/32	36.40±4.65	—	MF+XJ	MF	87.53±42.31	84.17±50.46	①②⑧
彭程 2021 ^[31]	66/66	36.48±4.28	37.24±5.21	MF+GLN	MF	—	—	①④⑤⑥
宋恩峰 2016 ^[32]	50/50	38.35±5.12	37.71±5.62	MF+XJ	MF	67.85±9.41	68.21±10.17	①②③⑧
陶雪峰 2018 ^[33]	37/38	38.92±7.13	39.13±8.26	MF+GZFL	MF	62.03±18.49	61.45±19.37	①②③⑧
田红梅 2020 ^[34]	45/45	44.56±3.57	43.97±4.82	MF+GLN	MF	60.69±5.11	61.37±5.06	②③⑥⑦
王晋 2018 ^[35]	38/38	39.87±2.94	40.02±2.92	MF+GZFL	MF	—	—	①④⑤⑥⑧
吴娟花 2011 ^[36]	51/51	45.6±9.7	46.8±10.4	MF+GZFL	MF	12.9±5.6	12.7±5.4	①②③
谢玲 2014 ^[37]	63/63	25~50	26~51	MF+GLQ	MF	67.43±22.24	73.36±26.32	①②③④⑤⑥⑦
杨红耀 2014 ^[38]	60/60	—	—	MF+GZFL	MF	91.3±11.7	89.6±12.5	①②⑧
杨静 2013 ^[39]	36/36	39.0±7.1	37.0±8.6	MF+GLQ	MF	47.1±22.4	45.8±23.2	①②③④⑤⑥⑦
杨栈卿 2008 ^[40]	61/61	40.9	—	MF+GZFL	MF	27.87±1.74	28.36±1.04	①②④⑤⑥⑦
杨真 2021 ^[41]	98/98	45.16±4.63	45.13±4.59	MF+GZFL	MF	62.15±6.34	62.23±6.28	①②④⑤⑥⑦⑧
叶娇燕 2020 ^[42]	65/55	37.86±5.65	38.03±5.57	MF+DB	MF	14.04±1.85	13.95±1.9	①②③④⑤⑥⑧
叶智慧 2020 ^[43]	86/86	36.31±3.18	36.15±3.23	MF+GZFL	MF	31.49±10.56	31.50±9.82	①②⑧
应力健 2012 ^[44]	35/35	39.3±6.7	40.1±7.0	MF+GZFL	MF	11.88±6.28	11.91±6.55	①②③④⑤⑥⑦⑧
俞佳丽 2015 ^[45]	30/30	34.23±9.32	34.42±6.75	MF+XFZY	MF	65.23±13.23	67.23±15.49	①②③④⑤⑥⑦⑧
赵一芳 2013 ^[46]	60/60	—	—	MF+GZFL	MF	25.87±5.52	26.08±5.33	①②③④⑤⑥⑦
周绵莉 2017 ^[47]	36/36	40.87±7.21	41.32±7.58	MF+GZFL	MF	60.71±17.85	59.54±18.74	①②③⑧

MF+GZFL-米非司酮+桂枝茯苓丸(胶囊) MF+GLN-米非司酮+宫瘤宁胶囊 MF+GLX-米非司酮+宫瘤消胶囊 MF+GLQ-米非司酮+宫瘤清胶囊 MF+XFZY-米非司酮+血府逐瘀胶囊(口服液) MF+DB-米非司酮+丹鳖胶囊 MF+XJ-米非司酮+小金丸(胶囊); MF-米非司酮,下同 ①临床总有效率 ②子宫肌瘤体积 ③子宫体积 ④卵泡刺激素水平 ⑤促黄体生成素水平 ⑥雌二醇水平 ⑦孕酮水平 ⑧用药期间的不良反应

MF+GZFL-mifepristone+Guizhi Fuling Pills (Capsules) MF+GLN-mifepristone+Gongliuning Capsules MF+GLX-mifepristone+Gongliuxiao Capsules MF+GLQ-mifepristone+Gongliuqing Capsules MF+XFZY-mifepristone+Xuefu Zhuyu Capsules (Oral Liquid) MF+DB-mifepristone+Danbie Capsules MF+XJ-mifepristone+Xiaojin Pills (Capsules) MF-mifepristone, same as below ①total clinical effective rate ②volume of uterine fibroid ③volume of uterus ④level of follicle stimulating hormone ⑤level of luteinizing hormone ⑥level of estradiol ⑦level of progesterone ⑧adverse reactions during medication

盲法, 评为“不清楚”。不完整数据结局方面均为“低风险”。选择性报告方面, 由于纳入的文献具体方案无法获取, 因此偏倚风险无法评估。其他偏倚均“不清楚”, 见图 2。

2.4 网络关系

网络关系见图 3。纳入研究均为双臂试验, 对

结局指标分别进行一致性分析, 除临床总有效率的 PSFR 为 1.01, 其余均等于 1, 提示收敛性良好, 可用一致性模型进行分析。网络关系图中的连线代表二者之间存在直接比较, 直线上的数字代表直接比较的 RCTs 数量。由图 3 可看出本研究不存在闭环网络, 故不进行不一致性检验。

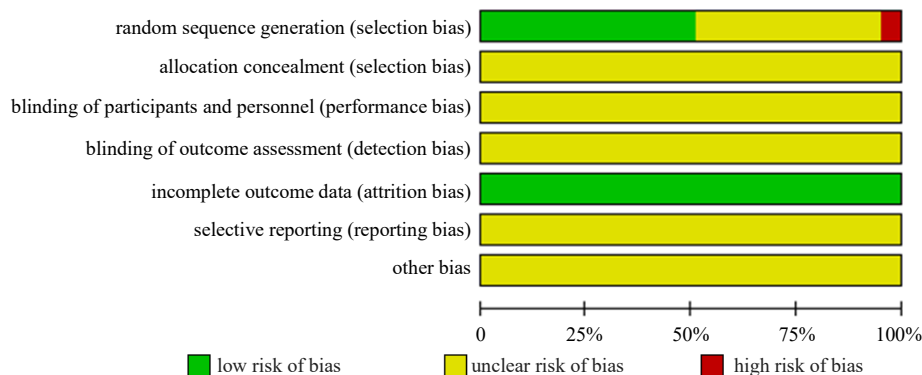


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Bias risk assessment of included studies

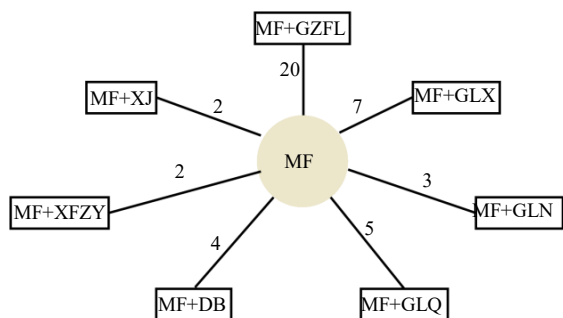


图 3 网络关系图

Fig. 3 Network diagram

2.5 网状 Meta 分析

2.5.1 临床总有效率 共有 41 篇^[5-19,21-33,35-47]文献报道了临床总有效率, 以 OR 为效应量, 丹鳖胶囊+米非司酮 [OR=4.20, 95%CI(2.20, 8.64)]、宫瘤宁胶囊+米非司酮 [OR=4.83, 95%CI(1.99, 13.62)]、宫瘤清胶囊+米非司酮 [OR=4.70, 95%CI(2.68, 8.56)]、宫瘤消胶囊+米非司酮 [OR=4.96, 95%CI(2.88, 9.10)]、桂枝茯苓丸(胶囊)+米非司酮 [OR=3.78, 95%CI(2.86, 4.97)]、血府逐瘀胶囊(口服液)+米非司酮 [OR=6.14, 95%CI(1.90, 33.46)]、小金丸(胶囊)+米非司酮 [OR=2.24, 95%CI(1.01, 5.07)] 的临床总有效率均高于单用米非司酮, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 其余两两比较差异均无统计学意义, 见表 2。

临床总有效率结果等级排序如图 4 所示, 共包含 8 种干预措施, 以 Rank1 数值越大越好, 依次为血府逐瘀胶囊(口服液)+米非司酮(0.43)>宫瘤宁胶囊+米非司酮(0.22)>宫瘤消胶囊+米非司酮(0.15)>宫瘤清胶囊+米非司酮(0.10)>丹鳖胶囊+米非司酮(0.08)>小金丸(胶囊)+米非司酮(0.01)>桂枝茯苓丸(胶囊)+米非司酮(0.00)=米非司酮(0.00)。

2.5.2 子宫肌瘤体积 共有 40 篇^[5-19,21-30,32-34,36-47]文献报道了子宫肌瘤体积, 以 MD 为效应量, 宫瘤消胶囊+米非司酮 [MD=-9.22, 95%CI(-14.27, -4.25)]、桂枝茯苓丸(胶囊)+米非司酮 [MD=-7.95, 95%CI(-10.76, -5.27)]、血府逐瘀胶囊(口服液)+米非司酮 [MD=-16.40, 95%CI(-24.96, -7.45)]、小金丸(胶囊)+米非司酮 [MD=-15.21, 95%CI(-25.30, -5.18)] 的子宫肌瘤体积均小于单用米非司酮, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 丹鳖胶囊+米非司酮 [MD=12.36, 95%CI(1.63, 22.81)]、宫瘤清胶囊+米非司酮 [MD=10.90, 95%CI(0.27, 21.26)] 的子宫肌瘤体积均大于血府逐瘀胶囊(口服液)+米非司酮, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 其余两两比较差异无统计学意义。见表 2。

子宫肌瘤体积结果等级排序如图 4 所示, 共包含 8 种干预措施, 以 Rank 8 数值越大越好, 依次为血府逐瘀胶囊(口服液)+米非司酮(0.55)>小金丸(胶

表 2 网状 Meta 分析
Table 2 Network Meta-analysis

干预 1	干预 2	OR 或 MD (95%CI)							
		有效率	子宫肌瘤体积	子宫体积	卵泡刺激素水平	促黄体生成素水平	雌二醇水平	孕酮水平	不良反应
MF+DB	MF+GLN	0.90 (0.25, 2.67)	2.78 (-7.33, 12.95)	-0.94 (-32.95, 31.04)	-3.31 (-8.80, 2.26)	0.80 (-5.41, 6.97)	-8.54 (-37.44, 22.39)	4.70 (-1.04, 10.47)	-
	MF+GLQ	0.90 (0.38, 2.25)	1.47 (-6.55, 9.50)	-0.28 (-32.84, 32.30)	-2.92 (-7.65, 1.78)	-1.40 (-6.68, 3.72)	-30.70 (-59.26, -1.05)*	1.25 (-3.72, 6.52)	4.76 (0.62, 52.75)
	MF+GLX	0.85 (0.37, 2.08)	5.27 (-2.74, 12.92)	-3.18 (-29.21, 22.45)	-1.63 (-6.30, 3.12)	0.60 (-4.52, 5.74)	-35.84 (-63.56, -5.86)*	0.23 (-4.74, 5.26)	0.82 (0.15, 5.00)
	MF+GZFL	1.12 (0.54, 2.42)	3.98 (-2.36, 10.37)	14.42 (-9.35, 37.49)	-1.88 (-5.61, 1.82)	-0.91 (-5.07, 3.07)	-43.71 (-67.23, -18.78)*	0.99 (-3.39, 5.44)	0.96 (0.25, 4.00)
	MF+XFZY	0.69 (0.11, 2.66)	12.36 (1.63, 22.81)*	3.73 (-29.35, 36.93)	-4.32 (-8.94, 0.28)	-0.67 (-6.89, 5.55)	12.74 (-18.29, 43.74)	3.42 (-1.67, 8.44)	5.26 (0.41, 88.69)
	MF+XJ	1.93 (0.66, 5.48)	11.16 (-0.47, 22.63)	6.08 (-34.27, 47.60)	-	-	-	-	0.64 (0.09, 4.65)
	MF	4.20 (2.20, 8.64)*	-4.01 (-9.88, 1.79)	-15.59 (-35.99, 4.56)	-4.03 (-7.28, -0.69)	-2.35 (-6.02, 1.29)	-49.75 (-71.23, -26.56)*	-0.07 (-4.12, 4.01)	0.51 (0.15, 1.88)
MF+GLN	MF+GLQ	1.04 (0.33, 3.30)	-1.21 (-11.18, 8.69)	0.50 (-34.29, 35.06)	0.39 (-5.07, 5.91)	-2.20 (-8.49, 3.93)	-22.31 (-49.29, 4.59)	-3.40 (-8.45, 1.79)	-
	MF+GLX	0.97 (0.30, 3.28)	2.48 (-7.23, 12.08)	-2.36 (-32.26, 26.61)	1.65 (-3.98, 7.24)	-0.18 (-6.54, 5.92)	-27.27 (-55.01, -1.25)	-4.46 (-9.47, 0.64)	-
	MF+GZFL	1.29 (0.51, 3.72)	1.17 (-7.58, 9.90)	15.45 (-12.01, 42.51)	1.41 (-3.41, 6.21)	-1.65 (-7.13, 3.71)	-35.30 (-57.13, -13.65)	-3.71 (-8.09, 0.88)	-
	MF+XFZY	0.80 (0.11, 3.62)	9.58 (-2.91, 21.63)	4.67 (-32.44, 40.20)	1.00 (-4.50, 6.40)	-1.45 (-8.63, 5.47)	21.70 (-8.40, 48.64)	-1.29 (-6.28, 3.88)	-
	MF+XJ	2.19 (0.67, 7.77)	8.38 (-4.53, 21.60)	7.55 (-34.80, 50.61)	-	-	-	-	-
	MF	4.83 (1.99, 13.62)*	-6.76 (-15.04, 1.48)	-14.76 (-39.35, 9.64)	-0.74 (-5.23, 3.66)	-3.17 (-8.30, 1.84)	-41.09 (-60.20, -21.47)*	-4.79 (-8.86, -0.55)	-
MF+GLQ	MF+GLX	0.94 (0.43, 2.08)	3.77 (-3.77, 11.27)	-2.87 (-32.85, 26.64)	1.27 (-3.52, 5.85)	2.01 (-3.10, 7.16)	-4.90 (-31.86, 20.81)	-0.99 (-5.26, 2.93)	0.17 (0.02, 1.41)
	MF+GZFL	1.24 (0.66, 2.39)	2.49 (-3.62, 8.46)	14.83 (-13.07, 42.26)	0.99 (-2.70, 4.70)	0.50 (-3.52, 4.62)	-12.89 (-33.83, 8.39)	-0.25 (-3.77, 3.07)	0.21 (0.02, 1.16)
	MF+XFZY	0.76 (0.12, 2.88)	10.90 (0.27, 21.26)*	4.23 (-31.69, 39.88)	-1.42 (-5.96, 3.14)	0.74 (-5.39, 6.94)	43.88 (15.49, 70.75)*	2.17 (-2.24, 6.31)	1.09 (0.05, 20.96)
	MF+XJ	2.15 (0.77, 5.56)	9.64 (-1.45, 21.32)	6.73 (-36.26, 50.71)	-	-	-	-	0.13 (0.01, 1.23)
	MF	4.70 (2.68, 8.56)*	-5.47 (-11.07, -0.07)	-15.25 (-40.46, 9.45)	-1.12 (-4.48, 2.23)	-0.96 (-4.54, 2.70)	-18.77 (-37.50, 0.07)	-1.32 (-4.53, 1.53)	0.11 (0.01, 0.58)*
	MF+GLX	1.29 (0.72, 2.53)	-1.30 (-6.97, 4.35)	17.84 (-2.18, 38.34)	-0.26 (-4.00, 3.52)	-1.51 (-5.55, 2.58)	-8.02 (-28.78, 13.13)	0.77 (-2.57, 4.09)	1.18 (0.31, 4.46)
MF+GLX	MF+GZFL	0.79 (0.14, 2.83)	7.19 (-3.17, 16.91)	7.31 (-23.11, 36.63)	-2.70 (-7.32, 1.96)	-1.26 (-7.49, 4.99)	48.53 (19.81, 76.27)*	3.19 (-0.96, 7.32)	6.21 (0.48, 100.09)
	MF+XJ	2.21 (0.78, 5.99)	5.93 (-5.44, 17.24)	9.63 (-28.85, 50.10)	-	-	-	-	0.77 (0.11, 5.18)
	MF	4.96 (2.88, 9.10)*	-9.22 (-14.27, -4.25)*	-12.28 (-28.39, 4.24)	-2.42 (-5.92, 1.20)	-2.96 (-6.52, 0.76)	-13.80 (-32.50, 5.14)	-0.31 (-3.18, 2.57)	0.63 (0.17, 2.12)
	MF+XFZY	0.62 (0.11, 2.17)	8.47 (-0.88, 17.35)	-10.69 (-38.68, 17.91)	0.22 (-5.10, 5.51)	0.22 (-5.10, 5.51)	56.62 (32.69, 78.83)*	2.43 (-1.06, 5.78)	5.31 (0.53, 69.20)
MF+GZFL	MF+XJ	1.68 (0.72, 3.94)	7.21 (-3.08, 17.57)	-8.32 (-44.87, 29.62)	-	-	-	-	0.65 (0.13, 3.34)

续表 2

干预 1	干预 2	OR 或 MD (95%CI)							
		有效率	子宫肌瘤体积	子宫体积	卵泡刺激素水平	促黄体生成素水平	雌二醇水平	孕酮水平	不良反应
MF+GZFL	MF	3.78 (2.86, -7.95 (-10.76, -5.27)* 4.97)*	-30.20 (-41.96, -2.13 (-3.78, -0.46)	-18.02)*	-1.46 (-3.37, 0.45)	-5.76 (-15.47, -1.07 (-2.81, 0.61)	3.78)	0.53 (0.31, 0.89)*	
MF+XFZY	MF+XJ	2.72 (0.66, -1.15 (-14.40, 12.29) 17.55)	2.63 (-41.58, -47.44)	-	-	-	-	0.12 (0.01, 1.76)	
	MF	6.14 (1.90, -16.40 (-24.96, -7.45)* 33.46)*	-19.34 (-44.78, -0.29 (-3.47, 2.93)	6.45)	-1.68 (-6.66, 3.35)	-62.41 (-82.28, -3.51 (-6.42, -0.50)	-41.23)*	0.10 (0.01, 0.92)*	
MF+XJ	MF	2.24 (1.01, -15.21 (-25.30, -5.18)* 5.07)*	-22.05 (-57.75, -13.80)	-	-	-	-	0.82 (0.18, 3.71)	

* $P < 0.05$

囊) + 米非司酮 (0.41) > 宫瘤宁胶囊 + 米非司酮 (0.02) = 宫瘤消胶囊 + 米非司酮 (0.02) > 宫瘤清胶囊 + 米非司酮 (0.00) = 桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 (0.00) = 丹鳖胶囊 + 米非司酮 (0.00) = 米非司酮 (0.00)。

2.5.3 子宫体积 25 篇^[5,7,8,11-13,15-16,22-24,26-28,32-34,36-37,39,42,44-47] 文献报道了子宫体积, 以 MD 为效应量, 桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 [MD = -30.20, 95%CI (-41.96, -18.02)] 的子宫体积小于单用米非司酮, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其余两两比较差异无统计学意义, 见表 2。

子宫体积结果等级排序图如图 4 所示, 共包含 8 种干预措施, 以 Rank 8 数值越大越好, 依次为桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 (0.42) > 小金丸 (胶囊) + 米非司酮 (0.26) > 血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮 (0.13) > 宫瘤宁胶囊 + 米非司酮 (0.07) = 宫瘤清胶囊 + 米非司酮 (0.07) > 丹鳖胶囊 + 米非司酮 (0.04) > 宫瘤消胶囊 + 米非司酮 (0.01) > 米非司酮 (0.00)。

2.5.4 卵泡刺激素水平 17 篇^[6-7,10,12,18,20,22,31,35,37,39-42,44-46] 文献报道了卵泡刺激素水平, 以 MD 为效应量, 各试验组的卵泡刺激素水平均小于单用米非司酮, 但差异无统计学意义。两两之间比较, 差异也无统计学意义。见表 2。

卵泡刺激素水平结果等级排序如图 4 所示, 共包含 7 种干预措施, 以 Rank 7 数值越大越好, 依次为丹鳖胶囊 + 米非司酮 (0.66) > 宫瘤消胶囊 + 米非司酮 (0.17) > 宫瘤宁胶囊 + 米非司酮 (0.07) > 宫瘤清胶囊 + 米非司酮 (0.05) = 桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 (0.05) > 血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮 (0.01) > 米非司酮 (0.00)。

2.5.5 促黄体生成素水平 15 篇^[6-7,10,12,20,31,35,37,39-42,44-46] 文献报道了促黄体生成素水平, 以 MD 为效应量, 各试验组的促黄体生成素水平均小于单用米非司

酮, 但差异无统计学意义。两两之间比较, 差异也无统计学意义。见表 2。

促黄体生成素水平结果等级排序如图 4 所示, 共包含 7 种干预措施, 以 Rank 7 数值越大越好, 依次为宫瘤宁胶囊 + 米非司酮 (0.37) > 宫瘤消胶囊 + 米非司酮 (0.27) > 丹鳖胶囊 + 米非司酮 (0.16) > 血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮 (0.14) > 宫瘤清胶囊 + 米非司酮 (0.04) > 桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 (0.02) > 米非司酮 (0.00)。

2.5.6 雌二醇水平 18 篇^[6-7,10,12,18,20,22,31,34-35,37,39-42,44-46] 文献报道了雌二醇水平, 以 MD 为效应量, 各试验组的雌二醇水平均低于单用米非司酮, 但仅有丹鳖胶囊 + 米非司酮 [MD = -49.75, 95%CI (-71.23, -26.56)]、宫瘤宁胶囊 + 米非司酮 [MD = -41.09, 95%CI (-60.20, -21.47)]、血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮 [MD = -62.41, 95%CI (-82.28, -41.23)] 与单用米非司酮相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。丹鳖胶囊 + 米非司酮与宫瘤清胶囊 + 米非司酮 [MD = -30.70, 95%CI (-59.26, -1.05)]、宫瘤消胶囊 + 米非司酮 [MD = -35.84, 95%CI (-63.56, -5.86)]、桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 [MD = -43.71, 95%CI (-67.23, -18.78)] 相比, 雌二醇水平更低且具有统计学意义 ($P < 0.05$)。宫瘤清胶囊 + 米非司酮 [MD = 43.88, 95%CI (15.49, 70.75)]、宫瘤消胶囊 + 米非司酮 [MD = 48.53, 95%CI (19.81, 76.27)]、桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 [MD = 56.62, 95%CI (32.69, 78.83)] 与血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮相比, 雌二醇水平更高且具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其余两两比较差异无统计学意义。见表 2。

雌二醇水平结果等级排序如图 4 所示, 共包含 7 种干预措施, 以 Rank 7 数值越大越好, 依次为血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米非司酮 (0.77) > 丹鳖胶囊 + 米非司酮 (0.18) > 宫瘤宁胶囊 + 米非司酮

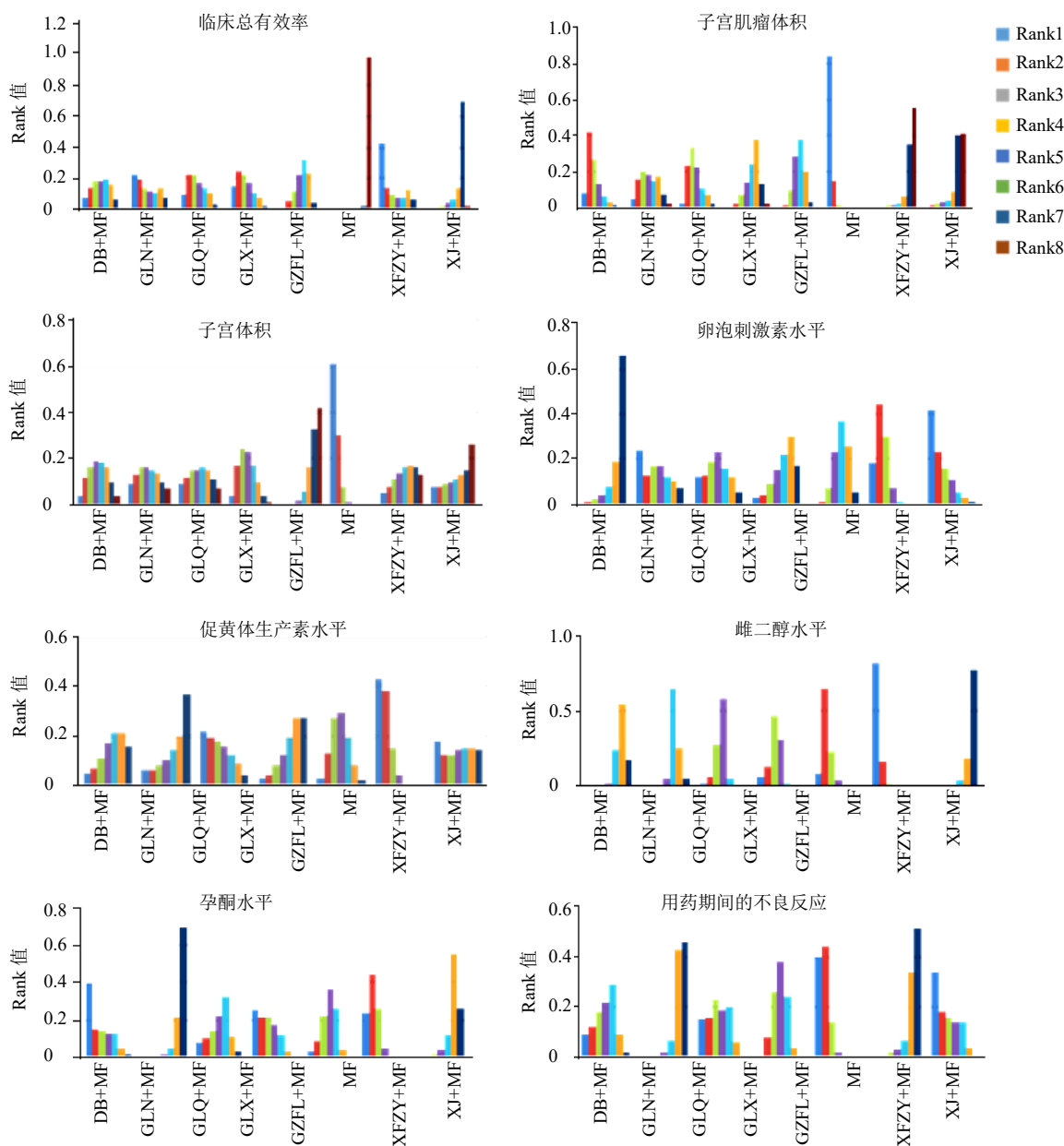


图 4 各干预措施等级排序图

Fig. 4 Ranking diagram of each intervention level

(0.05) > 宫瘤消胶囊 + 米非司酮 (0.00) = 宫瘤清胶囊 + 米非司酮 (0.00) = 桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 (0.00) = 米非司酮 (0.00)。

2.5.7 孕酮水平 14 篇 [6,10,12,18,20,22,34,37,39-41,44-46] 文献报道了孕酮水平, 以 MD 为效应量, 各试验组的孕酮水平均低于单用米非司酮, 但差异无统计学意义。两两之间比较, 差异也无统计学意义。见表 2。

孕酮水平结果等级排序如图 4 所示, 共包含 7 种干预措施, 以 Rank 7 数值越大越好, 依次为宫瘤宁胶囊 + 米非司酮 (0.69) > 血府逐瘀胶囊 (口服

液) + 米非司酮 (0.26) > 宫瘤清胶囊 + 米非司酮 (0.03) > 丹鳖胶囊 + 米非司酮 (0.02) > 宫瘤消胶囊 + 米非司酮 (0.01) = 桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 (0.01) > 米非司酮 (0.00)。

2.5.8 不良反应 27 篇 [6-9,11-15,17,19,21,25,27-30,32,33,35,38,41-45,47] 文献报道了用药期间的不良反应, 以 OR 为效应量, 各试验组的不良反应均小于单用米非司酮, 但仅有宫瘤清胶囊 + 米非司酮 [OR=0.11, 95%CI (0.01, 0.58)]、桂枝茯苓丸 (胶囊) + 米非司酮 [OR=0.53, 95%CI (0.31, 0.89)]、血府逐瘀胶囊 (口服液) + 米

非司酮 [OR=0.10, 95%CI(0.01, 0.92)] 与单用米非司酮相比差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余均无统计学意义。两两比较均无统计学意义。见表 2。

用药期间的不良反应结果等级排序如图 4 所示, 共包含 7 种干预措施, 以 Rank 7 数值越大越好, 依次为血府逐瘀胶囊(口服液)+米非司酮(0.51) > 宫

瘤清胶囊+米非司酮(0.46) > 丹鳖胶囊+米非司酮(0.02) > 宫瘤消胶囊+米非司酮(0.01) = 小金丸(胶囊)+米非司酮(0.01) > 桂枝茯苓丸(胶囊)+米非司酮(0.00) = 米非司酮(0.00)。

2.6 发表偏倚检验

对结局指标进行发表偏倚检验, 见图 5。由图 5

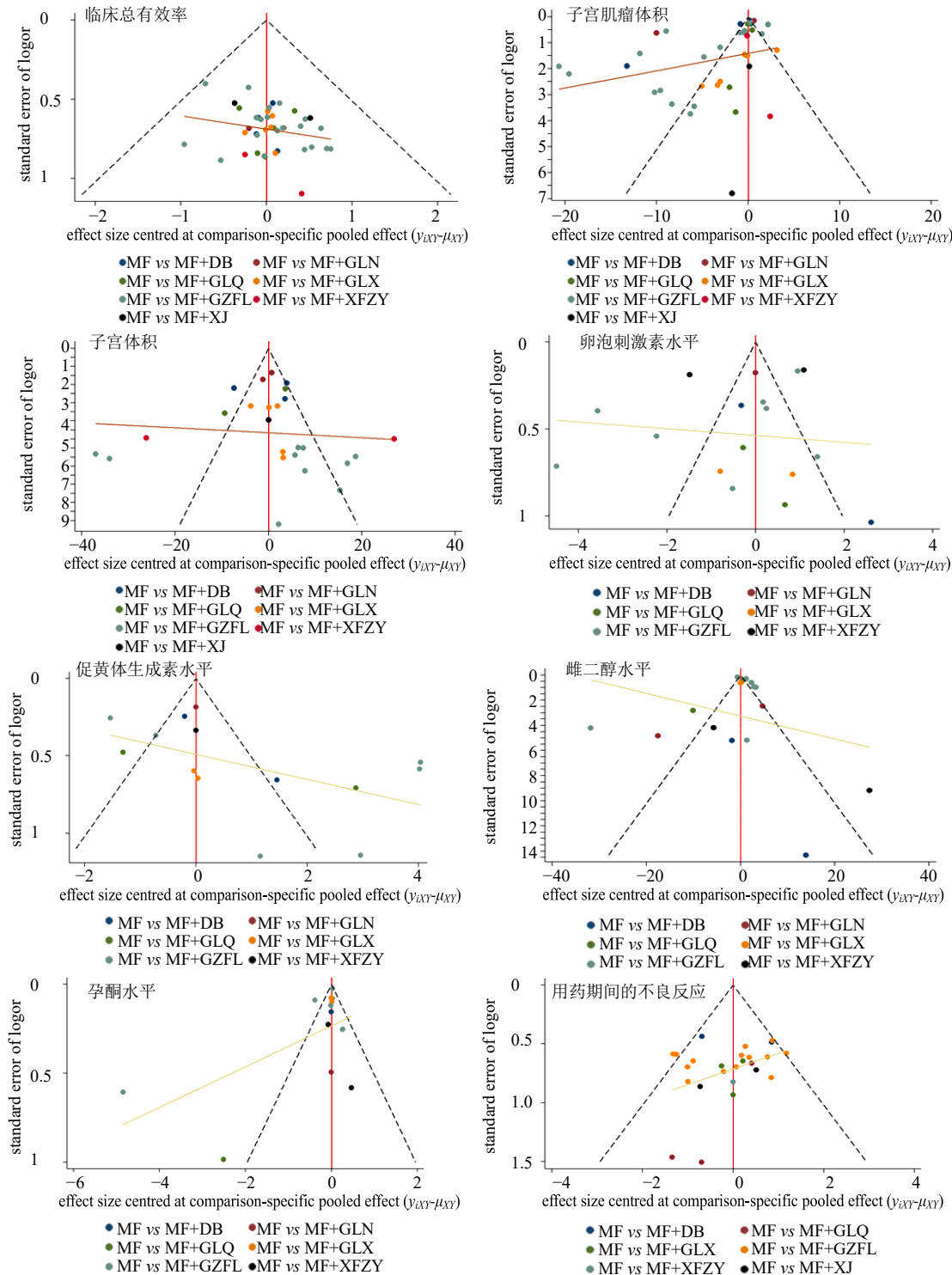


图 5 漏斗图

Fig. 5 Funnel plot

可知, 各研究结局指标所纳入文献构成的漏斗图, 均存在斜率。这说明研究存在发表偏倚或小样本效应的可能性。

3 讨论

中国古代并未有子宫肌瘤的病名, 将其归属于“癥瘕”病范畴。巢元方在《诸病源候论》中写道: “癥瘕者, 皆由寒温不调, 饮食不化所导致, 与脏器相搏结所生也……”。可见, “癥瘕”或由寒热湿邪所致, 或由气虚不能行血, 或由情志内伤、肝气郁滞所致^[48], 因此中医常以活血化瘀、益气活血、疏肝解郁等治则配成的中成药治疗该病。现目前临床中将这些中成药与孕激素拮抗剂米非司酮联合治疗, 以期达到更好的疗效。

本研究旨在针对临床中常用的 7 种中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效和安全性进行网状 Meta 分析与结果等级排序, 结果显示, 临床总有效率、子宫肌瘤体积和雌二醇水平方面, 血府逐瘀胶囊(口服液)联合米非司酮的疗效最佳, 血府逐瘀复方中运用大量的活血化瘀药物, 如桃仁、红花、芍药等。芍药有效成分白芍苷、芍药苷具有抑制子宫肌瘤细胞增殖的作用^[49], 有研究表明, 血府逐瘀汤可使子宫肌瘤大鼠子宫组织肿瘤坏死因子、外周血一氧化氮合酶水平上调, 白细胞介素-2 水平下调, 从而达到治疗的目的^[50]。其还可通过降低子宫肌瘤患者雌二醇水平, 来缩小子宫肌瘤体积^[51]。

而针对子宫体积方面, 以桂枝茯苓丸(胶囊)联合米非司酮的疗效最佳, 该复方中桃仁和赤芍有抗肿瘤的作用^[52], 其组方可改善子宫肌瘤大鼠肌瘤组织炎性细胞浸润程度、平滑肌增生情况、平滑肌细胞内线粒体和粗面内质网异常形态改变, 通过改善子宫肌瘤体积而缩小子宫体积^[53]。

促黄体生成素、孕酮水平方面以宫瘤宁联合米非司酮的疗效最好, 其方中三棱作为破气消癥药, 可降低子宫肌瘤大鼠卵泡刺激素和促黄体生成素的含量^[54]。动物实验研究表明, 三棱可降低子宫肌瘤大鼠血清孕酮水平^[55]。卵泡刺激素水平方面, 以丹鳖胶囊疗效最好, 其方中丹参、三七、当归能改善血液循环状态, 三棱、莪术、鳖甲、海藻等具有抗肿瘤的作用, 该方通过改善血液和内分泌状态, 进一步抑制卵泡刺激素、促黄体生成素、雌二醇的合成和分泌^[56]。

本研究用药期间的不良反应多为恶心、呕吐、头晕和潮热等, 未见肝肾功能的损害, 米非司酮联

合中成药较单纯服用米非司酮可降低其不良反应, 停药后症状可消失。

综上所述, 通过对中成药联合米非司酮治疗子宫肌瘤的 RCT 进行网状 Meta 分析, 旨在为临床的合理用药提供证据, 临床可通过患者目前的首要需求给予个性化治疗方案。但本研究所纳入的文献存在发表偏倚, 今后仍需更大样本量、更严谨研究方案的 RCT 来进一步证明, 以便于提供更加可靠的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stewart E A, Nowak R A. Uterine fibroids: Hiding in plain sight [J]. *Physiology: Bethesda*, 2022, 37(1): 16-27.
- [2] Donnez J, Dolmans M M. Uterine fibroid management: From the present to the future [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 665-686.
- [3] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(12): 793-800.
- [4] 曾宪涛, 张超, 杜亮. 应用 ADDIS 软件实现网状 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1508-1515.
- [5] 陈绵, 陈燕娥, 吴学明. 丹鳖胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2020, 42(4): 1097-1099.
- [6] 陈秀洁, 李青. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效分析 [J]. *海南医学*, 2008, 19(5): 94-95.
- [7] 陈燕娥, 闫雪, 钟业超, 等. 米非司酮联合桂枝茯苓对子宫肌瘤的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(15): 1374-1377.
- [8] 陈志鹏. 米非司酮联合丹鳖胶囊对子宫肌瘤患者的疗效、血液流变学、安全性及 Bax、Bcl-2 的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(19): 4414-4416.
- [9] 崔宏玉. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效 [J]. *中国药物经济学*, 2015, 10(9): 56-57.
- [10] 崔毅. 丹鳖胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7): 336-338.
- [11] 代小燕, 邸石, 方敏. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效及其对患者血清 HE4 和 CA125 水平的影响 [J]. *中国性科学*, 2018, 27(9): 55-57.
- [12] 冯鑫, 徐进芳, 徐杰. 宫瘤消胶囊对米非司酮治疗子宫肌瘤临床疗效的影响 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(7): 841-843.
- [13] 贺晶, 王媛, 王延峰, 等. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊对子宫肌瘤患者血清 HFA、CA125 水平的影响 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(12): 1452-1453.

- [14] 靳丽洁. 米非司酮联合宫瘤清胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(5): 116-117.
- [15] 雷雨. 宫瘤清胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13(1): 70-72.
- [16] 李俊霞. 米非司酮联合宫瘤清胶囊治疗子宫肌瘤的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(17): 68-69.
- [17] 李晓岚, 梁小娟, 陈小宁. 宫瘤清胶囊辅助米非司酮保守治疗子宫肌瘤患者的临床效果和安全性 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(32): 77-78.
- [18] 梁琪琳. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的效果及对患者激素水平的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(13): 143-145.
- [19] 林启强, 陈思丹, 郭洪旧, 等. 米非司酮联合宫瘤清胶囊治疗子宫肌瘤的临床效果 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(7): 838-840.
- [20] 刘丽萍. 米非司酮联合宫瘤清对子宫肌瘤患者细胞因子和性激素水平的影响 [J]. 医学综述, 2016, 22(13): 2646-2649.
- [21] 刘玲瑛. 宫瘤清胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床研究 [J]. 中国高等医学教育, 2010(12): 140-141.
- [22] 刘晓庆. 血府逐瘀口服液联合米非司酮片对气滞血瘀型子宫肌瘤患者激素水平和血液流变学指标的影响 [J]. 中国处方药, 2020, 18(12): 155-157.
- [23] 楼青青, 周晓明. 宫瘤宁联合米非司酮对子宫肌瘤患者血清表皮生长因子、基质金属蛋白酶 9 及血管生成素-2 水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4408-4410.
- [24] 芦艳丽, 龚巍, 魏建平. 桂枝茯苓胶囊序贯治疗子宫肌瘤复发的临床研究 [J]. 新疆中医药, 2015, 33(6): 9-11.
- [25] 马晶晶. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的疗效分析 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(11): 48-50.
- [26] 马玲璇, 张燕燕. 米非司酮独用及与宫瘤清胶囊合用治疗子宫肌瘤的效果对比分析 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(22): 155-156.
- [27] 马晓丽. 桂枝茯苓胶囊与米非司酮联合应用方案治疗子宫肌瘤的临床疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(23): 112-113.
- [28] 麦小琴, 李兆萍, 林高梅, 等. 米非司酮单独应用及与宫瘤清胶囊合用治疗子宫肌瘤的疗效比较 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(5): 556-558.
- [29] 毛小刚, 方珊珊. 桂枝茯苓丸联合米非司酮治疗子宫肌瘤 33 例临床观察 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(4): 125-126.
- [30] 潘艳芳, 张晓华. 米非司酮联合小金丸治疗痰湿瘀阻型子宫肌瘤 28 例 [J]. 福建中医药, 2012, 43(1): 28-29.
- [31] 彭程. 宫瘤宁胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者的疗效 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(20): 3588-3589.
- [32] 宋恩峰, 张彩蝶, 梅莎莎, 等. 小金胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤临床研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1773-1774.
- [33] 陶雪峰, 刘永侠, 王亚琴, 等. 桂枝茯苓丸联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对患者血清孕激素受体、雌激素受体和血管内皮生长因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 607-610.
- [34] 田红梅. 宫瘤宁胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤的疗效 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(11): 2049-2051.
- [35] 王晋, 贺译平, 曹引丽, 等. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者的临床疗效及对血清 VEGF、MMP-9、CA125、E₂ 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1540-1543.
- [36] 吴娟花. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤临床效果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(19): 2910-2911.
- [37] 谢玲, 程艳芬, 赖素萍. 宫瘤清胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤的疗效 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(5): 646-648.
- [38] 杨红耀. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(23): 100-101.
- [39] 杨静, 杨苏安, 李毅, 等. 米非司酮联合宫瘤清胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效分析 [J]. 中医药导报, 2013, 19(9): 33-35.
- [40] 杨栈卿, 万波, 蔡春芳, 等. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤疗效分析 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2008, 28(3): 215-216.
- [41] 杨真, 尚玉敏, 程凤. 桂枝茯苓丸对子宫肌瘤患者血清 VEGF、COX-2 及 HIF-1 α 表达水平的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(3): 95-98.
- [42] 叶娇燕, 王美, 程慧芳. 丹鳖胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对血清 NF- κ B p65、TSGF、MMP-9 的影响 [J]. 中药材, 2020, 43(3): 730-733.
- [43] 叶智慧, 尹家瑶, 杨滢, 等. 桂枝茯苓丸联合米非司酮对子宫肌瘤患者血液流变学及血红蛋白、人附睾蛋白 4 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1753-1756.
- [44] 应力健. 桂枝茯苓胶囊对子宫肌瘤患者血清性激素水平的影响 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(10): 80-81.
- [45] 俞佳丽, 王贤芳. 米非司酮联合血府逐瘀胶囊治疗子宫肌瘤的临床效果及安全性 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(1): 128-130.
- [46] 赵一芳, 赵紫榆, 王晓临. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗 120 例子宫肌瘤的疗效 [J]. 职业与健康, 2013, 29(1): 122-123.
- [47] 周绵莉, 毛惠, 喻小兰, 等. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对血清 VEGF、ER 和 PR 水平

- 的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(8): 971-974.
- [48] 热米拉·阿布力克木, 李琳锋, 葛崇华, 等. 探讨中西医结合治疗子宫肌瘤的新进展 [J]. 新疆中医药, 2021, 39(2): 125-128.
- [49] 陶晓倩, 李娜, 曹亮, 等. 桂枝茯苓胶囊中主要成分对人子宫肌瘤细胞增殖及小鼠离体子宫收缩活动的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 91-96.
- [50] 周立, 李淑荣, 张娥. 血府逐瘀汤对子宫肌瘤模型大鼠 NOS、TNF- α 、IL-2 水平及子宫平滑肌厚度的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1408-1411.
- [51] 许京红. 中药血府逐瘀汤辅助治疗对子宫肌瘤患者临床疗效及黄体生成素、雌二醇、卵泡雌激素水平表达的影响 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(5): 103-105.
- [52] 李娜, 王信, 孙萍, 等. 桂枝茯苓方治疗妇科血瘀证类疾病的物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2210-2218.
- [53] 姚祺, 郭辉, 陈玲玲, 等. 桂枝茯苓丸抗大鼠子宫肌瘤作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(24): 3761-3766.
- [54] 付煜, 徐秋霞, 张黎, 等. “三棱-莪术”组分配伍对子宫肌瘤大鼠下丘脑和垂体激素的影响 [J]. 中药与临床, 2020, 11(2): 31-36.
- [55] 余成浩, 彭腾, 杜洁, 等. “三棱-莪术”组分配伍对大鼠子宫肌瘤的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 104-107.
- [56] 汪亚玲, 黄菊方. 丹鳖胶囊联合亮丙瑞林对子宫肌瘤患者性激素和炎症因子水平的影响 [J]. 中国性科学, 2021, 30(5): 130-133.

[责任编辑 潘明佳]